

# The relationship between the level of plasma adiponectin and drug efficacy in geriatric patients with benign prostatic hyperplasia

JIANG Hong-feng

Department of Gerontology , Affiliated Puai Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China

**Received:** Sep 22, 2014

**Accepted:** Oct 01, 2014

**Published:** Oct 10, 2014

**DOI:**10.14725/gjems.v1n1.a816 **URL:**<http://dx.doi.org/10.14725/gjems.v1n1.a816>

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## Abstract

**Objective:** To observe the levels of plasma adiponectin and to explore the relationship between the levels of plasma adiponectin and drug efficacy in geriatric patients with benign prostate hyperplasia. **Methods:** 70 cases of geriatric men with benign prostate hyperplasia in hospital, according to the International Prostate Symptom Score (IPSS) were divided into 3 groups, 12 cases of mild group, 30 cases of moderate group and 28 cases of severe group. Plasma adiponectin concentration was measured in these cases. The differences of adiponectin levels were compared among the groups. 57 cases with IPSS moderate and above were treated with medication. The levels of adiponectin and prostate volume reduced were compared between the different efficacy groups. **Results:** Plasma adiponectin levels were significantly reduced according to the severity of prostate symptom in the patients with benign prostatic hyperplasia ( $P < 0.001$ ). Adiponectin levels correlate negatively with IPSS ( $r = -0.696$ ,  $P < 0.01$ ). The levels of adiponectin were  $(8.16 \pm 2.03)$  mg/L in efficacy group and  $(6.85 \pm 1.92)$  mg/L in without efficacy group, and there were significant differences between two groups ( $P = 0.024$ ). There were more obvious prostate volume reduced in the efficacy group than those in without efficacy group ( $P < 0.01$ ). **Conclusions:** Adiponectin levels may reflect the severity of lower urinary tract symptoms (LUTS) in benign prostatic hyperplasia. The patients with low adiponectin levels have poor efficacy by medication treatment. The decrease of adiponectin may be involved in the pathogenesis of prostate hyperplasia.

## Key words

Adiponectin; Benign prostatic hyperplasia; Lower urinary tract symptoms (LUTS)

## 老年良性前列腺增生患者血浆脂联素水平及与药物疗效的关系

姜红峰

华中科技大学同济医学院附属普爱医院老年病科, 湖北武汉, 中国

通讯作者: 姜红峰, E-mail: [jhf2@sina.com](mailto:jhf2@sina.com)

**【摘要】**目的 观察老年良性前列腺增生患者血浆脂联素的水平, 探讨血浆脂联素的水平与药物疗效的关系。方法 选择在我院住院的老年良性前列腺增生患者 70 例, 根据国际前列腺症状评分 (IPSS) 分为 3 组, 其中轻度组 12 例、中度组 30 例、重度组 28 例。测量血浆脂联素浓度。比较各组间脂联素水平的差异。IPSS 中度及以上患者 57 例给予药物治疗, 并比较疗效明显和不明患者的脂联素水平以及前列腺体积缩小情况。结果 脂联素水平在三组间的水平分别是  $(10.11 \pm 2.46)$  mg/L、 $(8.86 \pm 2.28)$  mg/L 和  $(6.66 \pm 1.14)$  mg/L, 随前列腺增生患者下尿路症状严重程度增加而明显降低 ( $P < 0.001$ )。脂联素与 IPSS 存在明显负相关 ( $r = -0.696$ ,  $P < 0.01$ )。经治疗后, 疗效明显组脂联素平均水平为  $(8.16 \pm 2.03)$  mg/L, 疗效不明显组为  $(6.85 \pm 1.92)$  mg/L, 两组有统计学差异 ( $P = 0.024$ )。疗效明显患者前列腺体积缩小量高于疗效不明显组, 存在明显统计学差异 ( $P < 0.01$ )。结论 脂联素水平可以反映前列腺增生患者下尿路症状的严重程度, 低脂联素的患者药物治疗疗效差。脂联素水平的降低可能参与了前列腺增生的病理过程。

【关键词】脂联素；良性前列腺增生；下尿路症状 (LUTS)

流行病学研究发现良性前列腺增生症 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 与代谢综合征有密切关系<sup>[1]</sup>。脂联素作为脂肪细胞分泌的细胞因子, 参与了葡萄糖和脂肪代谢的多个环节, 可促进葡萄糖吸收利用和脂肪酸的氧化; 还参与了抗炎、抗动脉粥样硬化的作用, 是与代谢综合征密切相关的激素。本研究旨在研究老年良性前列腺增生患者中脂联素水平的变化以及临床意义。

## 1 临床资料和方法

1.1 对象 选取 2008 年 3 月—2009 年 4 月在我院老年病科住院的 BPH 患者 70 例, 平均年龄 ( $78.4 \pm 4.1$ ) 岁, 有不同程度的下尿路症状 (lower urinary tract symptoms, LUTS), 均排除存在有前列腺癌或者泌尿系感染。根据治疗前国际前列腺症状评分 (International prostate symptom score, IPSS) (美国泌尿学会衡量委员会制定) 分为轻度组 12 例、中度组 30 例和重度组 28 例。三组患者年龄、BMI 无明显差异, 见表 1。57 例 IPSS 评分为中度或重度的患者采用 5- $\alpha$  还原酶抑制剂 (非那雄胺) 和  $\alpha$  受体阻滞剂 (坦索罗辛) 联合治疗 1 年后, 比较治疗前后 IPSS 评分以及前列腺体积的变化。

1.2 方法 所有患者均在检查前禁食 12 h, 于次日清晨空腹卧位 30 min 后, 抽取静脉血。按要求分别离心分离血浆, 冷冻  $-40^{\circ}\text{C}$  冰箱中保存, 以备脂联素检测。脂联素采用 ELISA 方法测定, 脂联素试剂盒 (灵敏度  $< 0.05 \text{ mg/L}$ , 指标批内  $\text{CV} < 5\%$ ) 由 Market Inc 公司提供。以上指标的测定均严格按试剂盒上的要求步骤操作。所有患者在住院期间行前列腺彩超检查, 测量并记录前列腺前后径、横径以及纵径。

1.3 随访 57 例非那雄胺和坦索罗辛联合治疗的患者, 在治疗 1 年后通过电话回访, 再次行 IPSS 评分, 并安排在特定的时间内在门诊行再次前列腺彩超检查, 比较两次前列腺体积的变化。

1.4 人体参数测定和相关指标计算方法 (1) 身高、体重: 受试者脱鞋、免冠测量。分别以 cm、kg 为单位记录, 精确度到 0.1 cm 和 0.1 kg。(2) 体重指数 (BMI):  $\text{BMI} = \text{体重} / \text{身高}^2 (\text{kg}/\text{m}^2)$ 。(3) 前列腺体积: 前列腺体积  $= 0.52 \times \text{纵径} \times \text{横径} \times \text{前后径}$ 。

1.5 资料的整理和统计 计量资料数据以均数  $\pm$  标准差表示, 偏态分布的变量以 10 为底的对数转换后分析, 组间比较采用方差分析, 组间两两比较采用 SNK-q 检验, 计数资料的比较采用  $\chi^2$  检验, 两个参数间的关系采用 Pearson 相关分析。采用 SPSS11.5 分析软件处理数据和作图。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 不同严重程度组间相关参数的比较 中度组和重度组收缩压、空腹血糖、QOL 以及前列腺体积均较轻度组高, 而 HDL-C 的水平较轻度组低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。三组间年龄、PSA、BMI、舒张压、LDL-C 没有明显差异。脂联素水平随前列腺增生患者 LUTS 严重程度增加明显降低 ( $P < 0.001$ ), 见表 1。

表 1 不同严重程度 BPH 组间相关参数比较

参数	轻度组 (n=12)	中度组 (n=30)	重度组 (n=28)	P
年龄 (岁)	$77.8 \pm 2.3$	$77.7 \pm 4.4$	$79.4 \pm 4.2$	0.253
PSA (ng/ml)	$2.0 \pm 2.2$	$3.1 \pm 2.7$	$4.0 \pm 3.8$	0.173
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$24.2 \pm 1.4$	$24.6 \pm 2.3$	$25.6 \pm 2.6$	0.133
舒张压 (mmHg)	$76.3 \pm 5.4$	$78.7 \pm 5.7$	$79.6 \pm 6.7$	0.296
收缩压 (mmHg)	$134.6 \pm 9.4$	$142.5 \pm 11.3^a$	$145.8 \pm 10.2$	0.0121
空腹血糖 (mmol/L)	$5.58 \pm 0.62$	$6.24 \pm 0.78^a$	$6.45 \pm 0.85^a$	0.008
LDL-C (mmol/L)	$2.47 \pm 0.55$	$2.56 \pm 0.71$	$2.78 \pm 0.86$	0.452
HDL-C (mmol/L)	$1.18 \pm 0.11$	$1.04 \pm 0.18^a$	$0.98 \pm 0.19^a$	0.0124
TG (mmol/L)	$1.05 \pm 0.45$	$1.45 \pm 0.52^a$	$1.65 \pm 0.61^a$	0.009
前列腺体积 (ml)	$41.2 \pm 12.1$	$44.9 \pm 21.2^a$	$58.5 \pm 24.2^a$	0.02
QOL	$2.0 \pm 0.4$	$4.1 \pm 0.2^a$	$4.6 \pm 0.3^a$	$< 0.001$
IPSS	$3.8 \pm 2.0$	$13.4 \pm 2.9^a$	$28.4 \pm 3.8^{ab}$	$< 0.001$
脂联素 (mg/L)	$10.11 \pm 2.46$	$8.86 \pm 2.28^a$	$6.66 \pm 1.14^{ab}$	$< 0.001$

注: BMI 体重指数; LDL-C 低密度脂蛋白胆固醇; TG 甘油三酯; PSA 前列腺特异抗体; IPSS 国际前列腺症状评分; QOL 生活质量。与轻度组比  $^a P < 0.05$ ; 与中度组比  $^b P < 0.05$

2.2 脂联素与 IPSS 相关性回归分析 有症状的 70 例患者脂联素和 IPSS 进行 Pearson 相关分析, 结果显示脂联素和 IPSS 存在明显相关,  $r = -0.696$ ,  $P < 0.01$ , 脂联素和 IPSS 散点图, 见图 1。

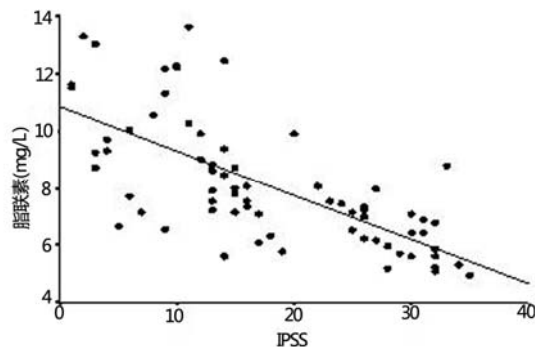


图 1 脂联素水平和 IPSS 的散点图

2.3 脂联素水平与药物治疗效果的关系 IPSS 评分为中度和重度的 57 例患者(58 例患者中 1 例因故未参与)给予 5- $\alpha$  还原酶抑制剂(非那雄胺片 10mg, 口服, QD; 商品名: 保列治片, 默沙东公司生产)+  $\alpha$  受体阻滞剂(坦索罗辛缓释胶囊 0.2mg 口服, QN; 商品名: 哈乐胶囊, 安斯泰来制药有限公司生产)联合治疗 1 年后。根据患者治疗后 IPSS 小于 7 分, 或者 IPSS 较治疗前下降大于 14 分, 被认为疗效明显。根据疗效是否明显, 分为疗效明显组和不明显组。疗效明显组脂联素平均水平高于疗效不明显组, 有统计学差异 ( $P = 0.024$ )。疗效明显患者前列腺体体积缩小量高于疗效不明显组, 存在明显统计学差异 ( $P < 0.01$ ), 见表 2。

表 2 脂联素水平和药物治疗效果的关系

组别	例数	脂联素 (mg/L)	前列腺体体积缩小 (ml)
疗效明显组	38	$8.16 \pm 2.03$	$13.2 \pm 5.6$
疗效不明显组	19	$6.85 \pm 1.92$	$6.2 \pm 6.9$
<i>P</i>		0.024	<0.001

### 3 讨论

BPH 是老年男性临床常见的疾病, 严重影响患者生活质量。通常认为 BPH 发生有两个基本条件: 老龄和正常的睾丸功能。雄激素被认为是导致前列腺增生最重要的因素, 睾酮在 5 $\alpha$ -还原酶作用下转化为活性更强的双氢睾酮, 而双氢睾酮则具有更强的诱发前列腺组织增生的作用。1997 年中国 BPH 流行病学调查提示 60 岁以上的老年男性 BPH 总患病率为 43.68%。并且存在随着年龄的增高, BPH 发病率随之明显增高的现象。

近年来的研究<sup>[1]</sup>证实代谢综合征也是 BPH 发病的危险因素。国外一项多中心的糖尿病调查发现, 350~420 万男性 DM 患者同时合并 BPH。Michel 等<sup>[2]</sup>通过对 9857 例 BPH 患者的研究, 发现 51.5% 的患者合并有高血压。高血压可能通过对前列腺上皮和间质细胞增殖的促进作用引起前列腺体积的不断增大。Weisman 等<sup>[3]</sup>发现 65~80 岁的 BPH 合并心血管疾病达 29%, 推测 BPH 和心血管疾病有内在联系和共同的发病机制。Ozden 等<sup>[4]</sup>发现有代谢综合征的 BPH 患者与无代谢综合征的 BPH 患者相比, 平均每年前列腺总生长率及前列腺移行带生长率明显升高。这说明代谢综合征包括 2 型糖尿病、高血压、肥胖和血脂异常是 BPH 发病的危险因素。

本研究提示中度以上症状的患者较轻症患者有明显的血糖、TG 以及收缩压增高, 而 HDL-C 降低, LDL-C 的差异则不明显。这表明 BPH 患者 LUTS 明显者存在明显代谢相关的疾病或异常。脂联素水平随 LUTS 严重程度增加而降低, 且有统计学意义, 线性相关分析提示 IPSS 与脂联素水平负相关, 这说明脂联素与 BPH 患者 LUTS 的严重程度关系密切, 脂联素水平的下降在一定程度上预示着 BPH 患者 LUTS 的严

重程度的增加。脂联素水平与 BPH 患者 LUTS 的严重程度的这种相关性, 与 BPH 的发病危险因素有关。BPH 危险因素如年龄、性别以及代谢综合征, 这些都是导致 BPH 患者脂联素水平降低的原因。

脂联素和年龄、性激素的关系密切。Adamczak 等<sup>[5]</sup>将人群按性别分类, 发现在 50~90 岁男性中, 年龄与脂联素之间存在显著正相关, 而在女性脂联素水平随年龄增长无明显变化。Nishizawa 等<sup>[6]</sup>的研究则发现正常成年男性的血浆脂联素水平较年龄、体重指数(BMI)、空腹胰岛素及血糖均匹配的女性低 35%, 并认为造成这种性别差异的原因是雄激素对脂肪细胞表达脂联素的抑制。同位素标记和测定发现, 睾酮可以使 3T3-L1 脂肪细胞分泌至血清中的脂联素显著减少, 而细胞内的脂联素蛋白和 mRNA 水平无明显变化。然而, 在雄激素依赖性前列腺癌的一项研究中发现, 脂联素不仅可以抑制瘦素和胰岛素样生长因子-1 对前列腺癌细胞的促生长作用, 还可以逆转二氢睾酮对前列腺癌细胞的促增殖作用<sup>[7]</sup>。

脂联素与血脂以及胰岛素敏感性的关系密切。脂联素是促进脂肪酸氧化的激素, 脂联素分泌低下会导致脂肪代谢紊乱。脂联素可能主要通过提高肝脏胰岛素敏感性, 增加外周组织脂肪酸氧化, 减少肝脏 VLDL 的合成<sup>[8]</sup>, 使得 HDL-C 合成增加和脂代谢紊乱改善。有关研究显示 BPH 合并高脂血症患者的构成比例达到 50.22%, 提示高脂血症有可能通过促进 BPH 的发展导致 BPH 患者前列腺体积的增大, 血中 HDL-C 的低下和血清 PSA 的升高密切相关。血中 HDL-C 的测定有可能反映 BPH 患者的前列腺体积, BPH 合并高脂血症中能够促进 BPH 临床进展的血脂成分主要是血中高密度脂蛋白的低下<sup>[9]</sup>。脂联素能改善胰岛素敏感性, 减轻胰岛素抵抗。脂联素缺乏会增加机体葡萄糖耐量异常, 出现高胰岛素血症。Hammarsten 等<sup>[10]</sup>研究发现高胰岛素可通过刺激下丘脑腹内侧核, 兴奋交感神经而增加血浆儿茶酚胺的浓度, 进而导致和加重 BPH 下尿路症状; 同时, 高胰岛素血症常伴有性激素结合蛋白的减少, 导致进入前列腺细胞的游离性激素水平增加而促发 BPH。因此存在脂联素偏低的 BPH 患者下尿路症状较重。

本研究还发现对 BPH 采用 5- $\alpha$  还原酶抑制剂和  $\alpha$  受体阻滞剂治疗后, 疗效不佳的患者脂联素水平较疗效好的患者偏低, 而且前列腺的体积缩小程度偏小。这说明 BPH 患者对药物治疗的反应与脂联素在一定程度上相关联。这种相关一方面说明脂联素偏低的患者有较重的 LUTS, 另一方面说明脂联素可能参与了前列腺增生的病理过程。

成纤维生长因子(fibroblast growth factors, FGF)、转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ ) 是主要的前列腺细胞正向、双向调节生长因子, 在 BPH 发病中发挥重要作用<sup>[11]</sup>。FGF-7 主要促进上皮的增生, 而 FGF-2 对前列腺上皮和基质细胞均有促增生作用, 并以刺激基质细胞增生为主<sup>[12]</sup>。雌、雄激素受体可促进 FGF-2 和 FGF-7 的表达。TGF- $\beta$  1 能有力地抑制上皮细胞生长和迁移, 刺激基质细胞增殖和迁移, 诱导纤维母细胞转化为成纤维细胞及诱导细胞外基质成分如胶原、纤维连接蛋白、糖蛋白、骨桥蛋白、骨连接素、弹性蛋白等。

脂联素可以抑制 TNF- $\alpha$  介导的白细胞介素 8(Interleukin 8, IL-8)的合成<sup>[13]</sup>。而 IL-8 可以促进 FGF-2 的表达, 而且 IL-8 还可以直接促进前列腺的上皮细胞和基质细胞的表达<sup>[14]</sup>。生理剂量的脂联素对抵抗素引起的 TGF- $\beta$  1 分泌有抑制作用<sup>[15]</sup>。因此正常脂联素水平对于 BPH 的基质细胞增生有抑制作用, 药物治疗的疗效也就相对于低脂联素血症疗效好。脂联素可以明显抑制下丘脑 GT1-7 细胞中 KISS1 基因的表达及转录, 而且这种作用可能是通过 AMPK 信号通路和转录因子 SPI 完成的。球状脂联素可能通过激活 AMPK 信号通路途径, 增加转录因子 SPI 的表达或磷酸化, 从而抑制下丘脑 GT1-7 神经细胞 KISS1 基因的表达及启动子活性<sup>[16]</sup>。GT1 细胞株共有 GT1-1、GT1-3 和 GT1-7 三个亚株, 所有的 GT1 神经细胞能脉冲式分泌促黄体激素释放激素(luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH)<sup>[17]</sup>。LHRH 可以促进雄激素的释放。雄激素不仅可以刺激前列腺细胞增殖, 而且具有抑制前列腺细胞凋亡的作用<sup>[18]</sup>。因此脂联素可能从抑制 FGF-2、IL-8

的表达以及 TGF- $\beta$  1 和 LHRH 的分泌和释放,从而抑制前列腺增生。因此低水平的脂联素有利于良性前列腺增生病情的进展。

综上所述,BPH 的发生和发展机制与年龄、睾酮、血脂、血压以及血糖、高胰岛素血症密切相关,而这些因素均与脂联素的合成和分泌相关。脂联素的水平可以反映前列腺增生患者下尿路症状的严重程度,而且低脂联素的患者药物治疗疗效较差。脂联素水平的降低可能参与了前列腺增生的病理过程。

## 【参考文献】

- [1] De Nunzio C, Aronson W, Freedland SJ, et al. The correlation between metabolic syndrome and prostatic diseases. *Eur Urol*, 2012 ,61(03):560-570. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2011.11.013>; PMID:22119157
- [2] Michel MC, Heemann U, Schumacher H, et al. Association of hypertension with symptoms of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2004,172(04):1390-1393. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000139995.85780.d8>; PMID:15371852
- [3] Weisman KM, Larijani GE, Goldstein MR, et al. Relationship between benign prostatic hyperplasia and history of coronary artery disease in elderly men. *Pharmacotherapy*, 2000,20(04):383-386. <http://dx.doi.org/10.1592/phco.20.5.383.35053>; PMID:10772367
- [4] Ozden C, Ozdal OL, Urgancioglu G, et al. The correlation between metabolic syndrome and prostatic growth in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 2007,51(01):199-203. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2006.05.040>; PMID:16806666
- [5] Adamczak M, Rzepka E, Chudek J, et al. Ageing and plasma adiponectin concentration in apparently healthy males and females. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005,62(01):114-118. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02182.x>; PMID:15638879
- [6] Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes*, 2002,51(09):2734-2741. <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.51.9.2734>; PMID:12196466
- [7] Bub JD, Miyazaki T, Iwamoto Y. Adiponectin as a growth inhibitor in prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006,340:1158-1166. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.12.103>; PMID:16403434
- [8] Baratta R, Amato S, Dagano C, et al. Adiponectin relationship with lipid metabolism is independent of body fat mass: evidence from both cross-sectional and intervention studies[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2004,89(6): 2665-2671. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-031777>; PMID:15181039
- [9] 李培军, 张祥华. 高脂血症与良性前列腺增生相关性的临床研究[J]. *中华外科杂志*, 2005,43(6):387-389. <http://dx.doi.org/10.3760/j.issn:0529-5815.2005.06.015>
- [10] Hammarsten J, Hogstedt R. Clinical, haemodynamic, anthropometric, metabolic and insulin profile of men with and high-stage and high-grade clinical prostate cancer. *Blood Press*, 2004,13:47-55. <http://dx.doi.org/10.1080/08037050310025735>; PMID:15083641
- [11] 董佳晨. FGFs 和 TGF- $\beta$ s 在前列腺增生发病机制中作用研究进展. *现代泌尿外科*, 2008,13(06): 490-492. <http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1009-8291.2008.06.034>
- [12] Konno-Takahashi N, Takeuchi T, Nishimatsu H, et al. Engineered FGF-2 expression induces glandular epithelial hyperplasia in the murine prostatic dorsal lobe [J]. *Eur Urol*, 2004,46(1):126-132. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2004.02.004>; PMID:15183558
- [13] Kobashi C, Urakaze M, Kishida M, et al. Adiponectin inhibits endothelial synthesis of interleukin-8. *Circ Res*, 2005,97(12):1245-1252. <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.0000194328.57164.36>; PMID:16269654
- [14] Castro P, Xia C, Gomez L, et al. Interleukin-8 expression is increased in senescent prostatic epithelial cells and promotes the development of benign prostatic hyperplasia[J]. *Prostate*, 2004,60(02):153. <http://dx.doi.org/10.1002/pros.20051>; PMID:15162381
- [15] 赵亮, 李茵茵, 张红霞. 抵抗素、脂联素对原代培养的脐静脉内皮细胞分泌 NO、ET-1、TGF- $\beta$  1 的影响[J]. *山东医药*, 2006, 46(25):6-8. <http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1002-266X.2006.25.003>
- [16] Wen Lv WS, Yang J, et al. Globular adiponectin inhibits GnRH secretion from GTI-7 Hypothalamic GnRH neurons by induction of hyperpolarization of membrane Potential[J]. *Biochemical and biophysical research communications*, 2008,371(04):756-761. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.04.146>; PMID:18466765
- [17] Wetsel WC. Immortalized hypothalamic luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) neurons: a new tool for dissecting the molecular and cellular basis of LHRH physiology[J]. *Cell Mol Neurobiol*. 1995,15(1):43-78. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02069558>; PMID:7648609
- [18] 赵品婷, 卢少平, 梁军. 前列腺增生症的病因学和发病机制研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2010,18(09):1872-1875. <http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1672-4992.2010.09.78>